

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Corresponding To  
US 5877/68

国 313

AG

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-41059

(43) 公開日 平成6年(1994)2月15日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup> C 0 7 C 401/00 A 6 1 K 31/59	識別記号 ABJ ADF	序内整理番号 8619-4H 9360-4C 9360-4C	F I	技術表示箇所
--	--------------------	---	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数1(全12頁)

(21) 出願番号 (22) 出願日 (31) 優先権主張番号 (32) 優先日 (33) 優先権主張国	特願平4-333441 平成4年(1992)10月30日 特願平3-349340 平3(1991)11月1日 日本 (JP)	(71) 出願人 中外製薬株式会社 東京都北区浮間5丁目5番1号 (72) 発明者 宮本 勝仁 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製 薬株式会社内 (72) 発明者 久保寺 登 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外 製薬株式会社内
--	--	---

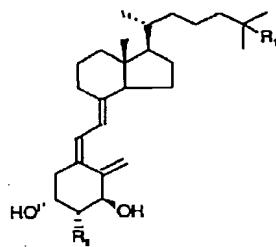
(54) 【発明の名称】 2 $\beta$ 位に置換基を有するビタミンD誘導体

(57) 【要約】

【構成】

式

誘導作用を有し、骨粗粒症や骨軟化症等のカルシウム代  
謝異常に基づく疾患の治療薬または抗腫瘍剤としての用  
途が期待される。



(式中 R<sub>1</sub> は水素原子または水酸基を表す。R<sub>2</sub> は直鎖あるいは分岐の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を表し、これらは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基で置換されていてもよい。) で示される 1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体。

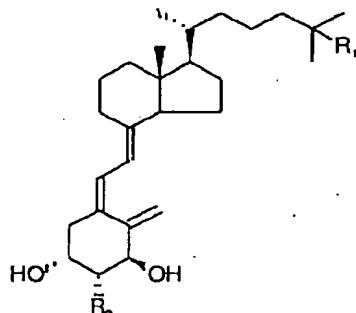
【効果】 この化合物は、カルシウム代謝調節作用や分化

1

## 【特許請求の範囲】

一般式 (1)

【化1】



(I)

10

(式中 R<sub>1</sub> は水素原子または水酸基を表す。R<sub>2</sub> 直鎖あるいは分岐の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を表し、これらは水酸基、イハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基で置換されていてもよい。) で示される 1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>誘導体。

20

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生体内カルシウムの調節作用および腫瘍細胞等の分化誘導作用を有し、医薬例えは骨粗鬆症、骨軟化症等のカルシウム代謝異常に基づく疾患の治療薬または抗腫瘍剤として有用な新規ビタミンD誘導体、具体的には2 $\beta$ 位に置換もしくは非置換の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を有するビタミンD<sub>3</sub>誘導体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】従来公知のビタミンD<sub>3</sub>類としては、2 $\beta$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ 、2 $\beta$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>等の代謝産物である天然型のものとこれらの合成類縁体である1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ 、2 $\beta$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、種々のフッ素ビタミンD<sub>3</sub>等数多くの化合物がある。これらのビタミンD<sub>3</sub>類のなかで、1 $\alpha$ 、2 $\beta$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>や2 $\beta$ 、2 $\beta$ -ヘキサフルオロ-1 $\alpha$ 、2 $\beta$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>等の化合物が強いカルシウム代謝調節作用を有し、種々の骨病変に有用であることは知られている。

【0003】また2 $\beta$ 位に置換基を有するビタミンD<sub>3</sub>誘導体としては、例えば、特公平3-14303号公告記載の1 $\alpha$ 、2 $\beta$ -ジヒドロキシ-2 $\beta$ -フルオロビタミンD<sub>3</sub>や特開昭61-267549号公報記載の2 $\beta$ 位に置換低級アルコキシ基を有するビタミンD<sub>3</sub>が知られているが、2 $\beta$ 位に置換あるいは非置換の、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基が導入されたビタミンD<sub>3</sub>類は知られない。

【0004】

2

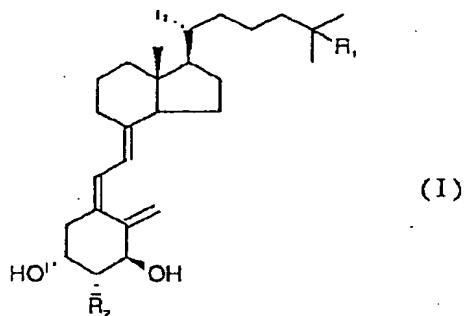
【発明が解決しようとする課題】従来公知の活性代謝物等の天然型ビタミンD<sub>3</sub>類は、体内での代謝経路が確立されていて、医薬として用いる場合投与量等の制限が生じる。また、フッ素化された非天然型ビタミンD<sub>3</sub>類は、フッ素を導入するという製造上の煩雑さがあるうえに、生体内で代謝を受けづらくなることが予想され、貯留しやすいために副作用が心配される。2 $\beta$ 位に置換低級アルコキシ基を有するビタミンD<sub>3</sub>類は、置換基がエーテル結合で導入されているため、生体内での代謝により切断される可能性がある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、グリニヤール試薬、有機リチウムなどの有機金属化合物の反応によりビタミンDの2 $\beta$ 位に置換あるいは非置換の、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を炭素-炭素結合で導入できることを見いだし、これらは製造法も簡便であった。この知見に基づいて本発明をなすに至った。

【0006】すなわち、本発明は一般式 (I)

【化2】



(I)

30

(式中 R<sub>1</sub> は水素原子は水酸基を表す。R<sub>2</sub> は直鎖あるいは分岐の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を表し、これらは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基で置換されていてもよい。) で表されるビタミンD<sub>3</sub>誘導体を提供するものである。

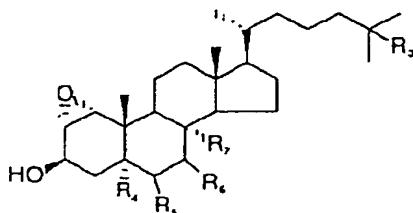
【0007】本発明で低級アルキル基とは、C<sub>1</sub>からC<sub>7</sub>の直鎖または分岐状の炭素鎖を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、n-ブチル基、1-ブチル基、n-ベンチル基、n-ヘキシル基等を表す。低級アルケニル基とは、C<sub>2</sub>からC<sub>7</sub>の直鎖または分岐状の、1つ以上の2重結合を有する炭素鎖を表し、たとえば、ビニル基、アリル基、ブチニル基、ベンチニル基などがあげられる。低級アルキニル基とは、C<sub>2</sub>からC<sub>7</sub>の直鎖または分岐状の、1つ以上の3重結合を有する炭素鎖を表し、たとえば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ベンチニル基などがあげられる。これらはそれぞれ、ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、アミノアルキル基、ヒドロキシアルケニル基、ハロアルケニル

3

基、アミノアルケニル基、ヒドロキシアルキニル基、ハロアルキニル基、アミノアルキニル基等の置換基を有するアルキル基、アルケニル基、アルキニル基でもよい。

【0008】本発明の化合物は、文献未載の新規化合物であり、例えば一般式

【化3】



(式中R<sub>3</sub>は、水素原子または水酸基を表し、水酸基は保護されていてもよい。R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>はR<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>がそれぞれ二重結合を形成しているか、R<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>で二重結合を形成し、R<sub>4</sub>とR<sub>7</sub>で4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリン-3, 5-ジオン、マレイン酸ジエチルなど共役二重結合を保護し得るジエノファイルと結合していることを表す。) で表されるエポキシ化合物と、一般式

【化4】



【0009】(式中R<sub>8</sub>は、直鎖あるいは分岐の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を表し、これらは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基で置換されていてもよい。置換基のうち水酸基、アミノ基は保護基をともなってもよい。

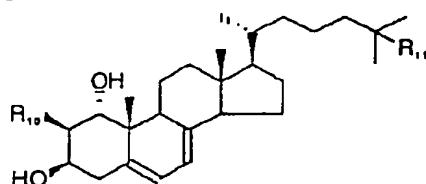
Xは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を表す。) で示される化合物、あるいは一般式

【化5】



【0010】(式中R<sub>8</sub>は、直鎖あるいは分岐の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を表し、これらは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基で置換されていてもよい。置換基のうち水酸基、アミノ基は保護基をともなってもよい。) で示される化合物を反応させることによって一般式

【化6】



【0011】(式中R<sub>10</sub>は、直鎖あるいは分岐の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基を表す。) で示される化合物、あるいは一般式

4

し、これらは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基で置換されていてもよい。置換基のうち水酸基、アミノ基は保護基をともなってもよい。R<sub>11</sub>は水素原子または水酸基を表し、水酸基は保護されていてもよい。) で示されるプロビタミンD<sub>3</sub>誘導体とし、統いて例えば特開昭50-84555号公報記載の光照射反応、熱異性化反応に付すことにより製造される。

【0012】化3の化合物と化4の化合物との反応に用いる溶媒としては、反応に不活性であればよく、好ましくはテトラヒドロフラン(THF)やジエチルエーテル等のエーテル系溶媒が用いられる。反応温度は、原料の種類、溶媒の種類、その他の条件により必ずしも一定しないが通常は-80°Cから80°Cの間を選択する。

【0013】反応に用いる化3の化合物は、例えばコレステロールまたは25-ヒドロキコレステロールから特開昭50-84555号および50-84560号公報記載の方法にしたがって得られる。反応に用いる化4の化合物は、市販のグリニヤール試薬を用いても、置換もしくは非置換の、アルキルハライド、アルケニルハライド、アルキニルハライドと、金属マグネシウムから調製してもよい。化5の化合物は、市販の有機リチウム試薬を用いても、置換もしくは非置換の、アルキルハライド、アルケニルハライド、アルキニルハライドと、金属リチウムから調製してもよい。

【0014】

【発明の効果】本発明の化合物は、生体内カルシウムの調節作用および腫瘍細胞等の分化誘導作用を有し、医薬例えば骨粗鬆症、骨軟化症等のカルシウム代謝異常に基づく疾患の治療薬または抗腫瘍剤として有用である。

【0015】

【実施例】次に、実施例および参考例によって本発明をさらに詳しく説明するが、これにより本発明が限定されるものではない。

【0016】

【実施例1】

2β-エチル-1α, 3β-ジヒドロキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエンの合成法

1) 2β-エチル-1α, 3β-ジヒドロキシ-5, 7-コレステジエンの合成

【0017】アルゴン雰囲気下、1α, 2α-エポキシ-5α, 8α-(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステン-3β-オール100mgをTHF 3mlに溶解し、エチルマグネシウムプロミドのTHF溶液(1. 01mol/l) 2mlを加えて室温で19. 5時間攪拌後、4時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩化アンモニウム水溶液、統いて食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=3：2の混合溶媒で溶出して、無色結晶性の標記化合物51. 2mg（收率6.9%）を得た。

【0018】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 62 (3H, s), 0. 85 (3H, s), 0. 88 (3H, s), 0. 94 (3H, d, J=6. 1Hz), 1. 01 (3H, s), 3. 80 (1H, m), 4. 12-4. 28 (1H, m), 5. 30-5. 38 (1H, m), 5. 60-5. 70 (1H, m). UVλ<sub>max</sub> (EtOH) nm: 293, 282, 272, 263 (sh). MS m/z: 428 (M<sup>+</sup>), 410, 342 (100%).

【0019】ii) 2β-エチル-1α, 3β-ジヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0020】2β-エチル-1α, 3β-ジヒドロキシ-5, 7-コレステジエン32. 6mgをエタノール350mlに溶解し、氷冷下アルゴンガスを通気しながら、バイコールフィルターを通して400W高圧水銀灯で180秒光照射した。エタノールを減圧下留去した残渣をTHF5mlに溶解して、窒素雰囲気下1. 5時間加熱還流し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=7：3の混合溶媒で溶出した。さらに分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；n-ヘキサン：酢酸エチル=7：3で2回展開、塩化メチレン：エタノール=9：1で2回展開）で精製して標記化合物0. 59mgを得た。

【0021】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 55 (3H, s), 0. 85 (3H, s), 0. 88 (3H, s), 0. 92 (3H, d, J=5. 9Hz), 0. 99 (3H, s), 5. 03 (1H, s), 5. 39 (1H, s), 6. 02 (1H, d, J=11. 4Hz), 6. 35 (1H, d, J=11. 4Hz). UVλ<sub>max</sub> (EtOH) 263nm. λ<sub>min</sub> 229nm.

【0022】

【実施例2】

2β-(4-ヒドロキシブチル)-1α, 3β-ジヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

1) 2β-(4-ヒドロキシブチル)-1α, 3β-ジヒドロキシ-5, 7-コレステジエンの合成

【0023】窒素雰囲気下、-20~-25℃に冷却したエチルマグネシウムプロミドのTHF溶液(1. 01mol/1)4. 3mlに4-クロロ-1-ブタノール400μlを加え、同温度で15分攪拌後、室温に戻した。この溶液にマグネシウム90mgを加えて、窒素雰囲気下、13. 5時間加熱還流した。室温に戻した反応

混合物に、1α, 2α-エボキシ-5α, 8α-(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステン-3β-オール100mgをTHF3mlに溶解して加え、窒素雰囲気下、1時間加熱還流した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して、無色結晶性の標記化合物36. 8mg（收率4.5%）を得た。

【0024】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 63 (3H, s), 0. 85 (3H, s), 0. 89 (3H, s), 0. 95 (3H, d, J=6. 1Hz), 1. 00 (3H, s), 5. 30. 5. 40 (1H, m), 5. 58-5. 68 (1H, m). UVλ<sub>max</sub> (EtOH) nm: 293, 282, 272, 263 (sh). MS m/z: 436 (100%, M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O).

【0025】ii) 2β-(4-ヒドロキシブチル)-1α, 3β-ジヒドロキシ-9, 10, セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0026】2β-(4-ヒドロキシブチル)-1α, 3β-ジヒドロキシ-5, 7-コレステジエン18mgをTHF300mlに溶解し、氷冷下アルゴンガスを通気しながら、バイコールフィルターを通して400W高圧水銀灯で25秒光照射した。続いて、窒素雰囲気下1時間加熱還流し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン：エタノール=9：1で溶出して、標記化合物5. 3mg（收率2.9%）を得た。

【0027】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 55 (3H, s), 0. 85 (3H, s), 0. 88 (3H, s), 5. 00 (1H, s), 5. 38 (1H, s), 6. 01 (1H, d, J=11. 6Hz), 6. 34 (1H, d, J=11. 6Hz). UVλ<sub>max</sub> (EtOH) 263nm. λ<sub>min</sub> 228nm.

【0028】

【実施例3】1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-(6-ヒドロキシヘキシル)-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

1) 1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-(6-ヒドロキシヘキシル)-コレスター-5, 7-ジエンの合成

【0029】アルゴン雰囲気下、-45~-55℃で、エチルマグネシウムプロミドのジェチルエーテル溶液(3mol/1)4. 3mlのTHF(5ml)懸濁液に6-クロロ-1-ヘキサノール1. 51g (11. 0mmol)のTHF(5ml)溶液を徐々に滴下し、-15~-45℃で20分間攪拌後、さらに室温で20分間攪拌した。マグネシウム271mg (11. 2mmol)

1) を加え、17時間加熱還流した。放冷後、1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ -エポキシ-5 $\alpha$ , 8 $\alpha$ -(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステン-3 $\beta$ -オール150mg (261 $\mu$ mol) のTHF (4. 5ml) 溶液を5分間かけて滴下し、1. 5時間加熱還流した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、Hyf10 Super-Ce11で濾過後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; エタノール: ジクロロメタン=1:2:100) で粗精製後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル: n-ヘキサン=6:1) で精製して、白色粉末状の標記化合物87mg (収率6.6%)を得た。

【0030】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 62 (3H, s), 0. 87 (6H, d, J=6. 6Hz), 0. 94 (3H, d, J=6. 1Hz), 0. 98 (3H, s), 3. 41 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 73 (1H, br s), 4. 08-4. 21 (1H, m), 5. 28-5. 36 (1H, m), 5. 63 (1H, br d, J=4. 9Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3330 (br), 2945, 2870

UV $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) nm: 293, 282, 271

MS m/z: 500 (M<sup>+</sup>), 43 (100%)

【0031】 1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジヒドロキシ-2 $\beta$ -(6-ヒドロキシヘキシル)-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0032】 1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジヒドロキシ-2 $\beta$ -(6-ヒドロキシヘキシル)-コレスター-5, 7-ジエン4. 1mg (94. 1 $\mu$ mol) をエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバーリングしながら、400W高压水銀灯-バイコールフィルターを用い、3分4.5秒間光照射後、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル: n-ヘキサン=5:1) で精製し、白色粉末状の標記化合物11. 1mg (収率2.4%)を得た。

【0033】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 55 (3H, s), 0. 87 (6H, d, J=6. 6Hz), 0. 92 (3H, d, J=6. 1Hz), 3. 64 (2H, t, J=6. 6Hz), 4. 04 (1H, br d, J=7. 8Hz), 4. 15 (1H, br s), 5. 01 (1H, s), 5. 37 (1H, s), 6. 03 (1H, d, J=10. 8Hz), 6. 34 (1H, d, J=10. 8Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3345 (br), 2920, 2855

UV $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH): 263 nm.  $\lambda_{\text{min}}$  229 nm

MS m/z=500 (M<sup>+</sup>), 43 (100%)

【0034】

【実施例4】 2 $\beta$ -(6-ヒドロキシヘキシル)-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

1) 2 $\beta$ -(6-ヒドロキシヘキシル)-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-トリヒドロキシコレスター-5, 7-ジエンの合成

【0035】 アルゴン雰囲気下、-20℃以下でエチルマグネシウムプロミド (3mol/1) のジエチルエーテル溶液4. 3mlのTHF (15ml) 懸濁液に、6-クロロ-1-ヘキサノール1. 51g (11. 0mmol) のTHF (5ml) 溶液を徐々に滴下し、同温度で15分間攪拌後さらに室温で15分間攪拌した。マグネシウム271mg (11. 2mmol) を加え、14時間加熱還流した。放冷後、1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ -エポキシ-5 $\alpha$ , 8 $\alpha$ -(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステン-3 $\beta$ , 25-ジオール100mg (170 $\mu$ mol) のTHF (5ml) 溶液を徐々に滴下し、2時間加熱還流した。

反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、Hyf10 Super-Ce11で濾過後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル: n-ヘキサン=5:1) で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル; エタノール: ジクロロメタン=13:100で2回展開) で精製して、無色油状の標記化合物41mg (収率4.7%)を得た。

【0036】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 62 (3H, s), 0. 96 (3H, d, J=6. 6Hz), 0. 99 (3H, s), 1. 21 (6H, s), 3. 61 (2H, t, J=6. 3Hz), 3. 75 (1H, br s), 4. 09-4. 23 (1H, m), 5. 29-5. 37 (1H, m), 5. 65 (1H, br d, J=5. 1Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3355 (br), 2935, 2860

UV $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) nm: 294, 282, 272

MS m/z: 516 (M<sup>+</sup>), 43 (100%)

【0037】 1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0038】 2 $\beta$ -(6-ヒドロキシヘキシル)-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-トリヒドロキシコレスター-5, 7-

50 ジエン36. 8mg (71. 2 $\mu$ mol) をエタノール

200 ml に溶解し、氷冷下アルゴンガスをバーリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、3分10秒間光照射後、2.5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=7:1)で精製し、白色粉末状の標記化合物7.9 mg(収率21%)を得た。

【0039】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.55 (3H, s), 0.94 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.22 (6H, s), 3.64 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.99-4.09 (1H, m), 4.15 (1H, brs), 5.02 (1H, s), 5.37 (1H, s) 6.03 (1H, d, J=10.7 Hz), 6.34 (1H, d, J=10.7 Hz) IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3410 (br), 2970, 2865 UVλ<sub>max</sub> (EtOH): 262 nm. λ<sub>min</sub> 28 nm MS m/z: 516 (M<sup>+</sup>), 59 (100%)

【実験例5】2β-(4-ヒドロキシブチル)-1α, 3β, 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

1) 2β-(4-ヒドロキシブチル)-1α, 3β, 25-トリヒドロキシコレスター-5, 7-ジエンの合成  
【0041】アルゴン雰囲気下、-35~-45℃でエチルマグネシウムプロミド(3mol/1エーテル溶液)4.3ml(12.9mmol)のTHF(15ml)懸濁液に4-クロロ-1-ブタノール1.20g(11.0mmol)のTHF(5ml)溶液を20分間かけて滴下し、-20℃以下で15分間攪拌後、さらに室温で30分間攪拌。マグネシウム271mg(1.2mmol)を加え、13.5時間加熱還流。放冷後、1α, 2α-エボキシ-5α, 8α-(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステン-3β, 25-ジオール100mg(170μmol)のTHF(5ml)溶液を10分間かけて滴下し、2時間加熱還流。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、Hyflo Super-Cel 1で濾過後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；エタノール：酢酸エチル=1:50)で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル；エタノール：ジクロロメタン=15:100)で精製して、白色粉末状の標記化合物27mg(収率33%)を得た。

【0042】<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO-<sub>d</sub><sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.62 (3H, s), 0.95 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.99 (3H, s), 1.20

10 (6H, s), 3.46 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.72 (1H, brs), 4.11-4.26 (1H, m), 5.28-5.35 (1H, m), 5.57-5.64 (1H, m)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3390 (br), 2945, 2875

UVλ<sub>max</sub> (EtOH) nm: 294, 282, 272

MS m/z: 488 (M<sup>+</sup>), 59 (100%)  
【0043】2β-(4-ヒドロキシブチル)-1α, 3β, 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0044】2β-(4-ヒドロキシブチル)-1α, 3β, 25-トリヒドロキシコレスター-5, 7-ジエン 16.7mg(34.2μmol)をエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバーリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、2分間光照射後、2時間加熱還流。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル；エタノール：ジクロロメタン=1:7)で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル；エタノール：酢酸エチル=1:100)で精製して、白色粉末状の標記化合物4.0mg(収率24%)を得た。

【0045】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.55 (3H, s), 0.94 (3H, d, J=5.9 Hz), 1.22 (6H, s), 3.68 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.01-4.12 (1H, m), 4.16 (1H, brs), 5.02 (1H, s), 5.37 (1H, s), 6.03 (1H, d, J=11.3 Hz), 6.34 (1H, d, J=11.3 Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3385 (br), 2945, 2875

UVλ<sub>max</sub> (EtOH): 264 nm. λ<sub>min</sub> 229 nm MS m/z: 488 (M<sup>+</sup>), 133 (100%)

【0046】【実験例6】2β-メチル-1α, 3β, 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

1) 2β-メチル-1α, 3β, 25-トリヒドロキシコレスター-5, 7-ジエンの合成

【0047】メチルマグネシウムプロミド(1mol/1THF溶液)2ml(2.0mmol)に1α, 2α-エボキシ-5α, 8α-(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステン-3β, 25-ジオール100mg(170μmol)のTHF(3ml)溶液を加え、アルゴン雰囲気下2時間加熱還流。放冷後反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、Hyflo Super-Cel 1で濾過後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；エタノール：酢酸エチル=1:50)で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル；エタノール：ジクロロメタン=15:100)で精製して、白色粉末状の標記化合物27mg(収率33%)を得た。

11

ウム水溶液に注ぎ、Hyf1o Super-cell 1で濾過後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=9:1）で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；エタノール：ジクロロメタン=12:100）で精製して、白色粉末状の標記化合物17mg（收率23%）を得た。

【0048】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 63 (3H, s), 0. 96 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 01 (3H, s), 1. 11 (3H, d, J=7. 8Hz), 1. 22 (6H, s), 3. 67 (1H, brs), 4. 06-4. 25 (1H, m), 5. 33-5. 43 (1H, m), 5. 66-5. 73 (1H, m)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3380 (br), 2940, 2905

UVλ<sub>max</sub> (EtOH) nm=293, 282, 272

MS m/z: 430 (M<sup>+</sup>), 59 (100%)

【0049】i) 2β-メチル-1α, 3β, 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トrienの合成

【0050】2β-メチル-1α, 3β, 25-トリヒドロキシコレスター-5, 7-ジエン17. 2mg (39. 9μmol) をエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバーリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、2分間光照射後、2時間加熱還流。溶媒を減圧下留去して得られる渣を分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=5:1）で精製して、白色泡状の標記化合物4. 1mg（收率24%）を得た。

【0051】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 55 (3H, s), 0. 94 (3H, d, J=6. 1Hz), 1. 15 (3H, d, J=6. 8Hz), 1. 22 (6H, s), 3. 95-4. 03 (1H, m), 4. 04 (1H, brs), 5. 02 (1H, s), 5. 37 (1H, s), 6. 03 (1H, d, J=1. 7Hz), 6. 35 (1H, d, J=11. 7Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3375 (br), 2930, 2870

UVλ<sub>max</sub> (EtOH) = 264 nm. λ<sub>min</sub> 228 nm

MS m/z: 430 (M<sup>+</sup>), 59 (100%)

【0052】

【実施例7】1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-メチル-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トrienの合成法

12

1) 1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-メチルコレスター-5, 7-ジエンの合成

【0053】メチルマグネシウムプロミド (1mol/1 THF溶液) 2ml (2. 0mmol) に1α, 2α-エポキシ-5α, 8α-(3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステン-3β-オール100mg (174μmol) のTHF (4ml) 溶液を加え、アルゴン雰囲気下2時間加熱還流。放冷後反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、Hyf1o Super-Cel 1で濾過後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=3:1）で精製して、淡黄色粉末状の標記化合物17mg（收率24%）を得た。

【0054】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 62 (3H, s), 0. 87 (6H, d, J=6. 6Hz), 0. 94 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 00 (3H, s), 1. 10 (3H, d, J=7. 9Hz), 3. 65 (1H, brs), 4. 13-4. 26 (1H, m), 5. 32-5. 41 (1H, m), 5. 69 (1H, brd, J=5. 6Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3345 (br), 2945, 2870

UVλ<sub>max</sub> (EtOH) nm: 293, 282, 271

MS m/z: 414 (M<sup>+</sup>, 43 (100%))

【0055】i) 1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-メチル-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トrienの合成

【0056】1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-メチルコレスター-5, 7-ジエン13. 0mg (31. 4μmol) をエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバーリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、1分55秒間光照射後、2時間加熱還流。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=2:1）で精製して、無色油状の標記化合物3. 6mg（收率28%）を得た。

【0057】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 55 (3H, s), 0. 87 (6H, d, J=6. 6Hz), 0. 92 (3H, d, J=5. 9Hz), 1. 15 (3H, d, J=6. 8Hz), 3. 95-4. 02 (1H, m), 4. 03 (1H, brs), 5. 02 (1H, s), 5. 37 (1H, s), 6. 03 (1H, d, J=11. 7Hz), 6. 35 (1H, d, J=11. 7Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3390 (br), 2945, 2930, 2870

13

UV $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) : 262 nm.  $\lambda_{\text{min}}$  227 nm

MS m/z : 414 (M<sup>+</sup>), 148 (100%)

【0058】

【実施例8】 2 $\beta$ -エチル-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19) -トリエンの合成法

1) 2 $\beta$ -エチル-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-トリヒドロキシコレスター-5, 7-ジエンの合成

【0059】アルゴン雰囲気下、THF 5mlにエチルマグネシウムプロミドのTHF溶液 (1.04mol/1) を2.4ml加えた後、1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ -エボキシ-5 $\alpha$ , 8 $\alpha$ - (3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステン-3 $\beta$ , 25-ジオール100mgのTHF (5ml) 溶液を加え、2.5時間加熱還流。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル；ジクロロメタン：エタノール=10:1) で精製して、無色油状の標記化合物22.7mg (収率30%)を得た。

【0060】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.63 (3H, s), 0.96 (3H, d, J=6.6Hz), 1.01 (3H, s), 1.05 (3H, t, J=7.4Hz), 1.22 (6H, s), 3.80 (1H, brs), 4.13-4.27 (1H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 5.68 (1H, brd, J=4.3Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) : 3400 (br), 2955, 2870

UV $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) nm : 283, 272

MS m/z : 444 (M<sup>+</sup>), 59 (100%)

【0061】1) 2 $\beta$ -エチル-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19) -トリエンの合成

【0062】2 $\beta$ -エチル-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-トリヒドロキコレスター-5, 7-ジエン22.7mgをエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバーリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、110秒間光照射後、3時間加熱還流。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル；ジクロロメタン：エタノール=20:1) で精製して、標記化合物3.56mg (収率16%)を得た。

【0063】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.55 (3H, s), 0.94 (3H, d, J=6.3Hz), 0.99 (3H, t, J=7.0Hz), 1.22 (6H, s), 4.00-4.10 (1H, m), 4.17 (1H, brs), 5.02 (1H, s),

10

5.38 (1H, s), 6.04 (1H-d, J=1.0Hz), 6.34 (1H, d, J=11.0Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) : 3410 (br), 2940, 2870

UV $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) : 263 nm.  $\lambda_{\text{min}}$  228 nm

MS m/z : 444 (M<sup>+</sup>), 133 (100%)

【0064】

【実施例9】 1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジヒドロキシ-2 $\beta$ - (4-ペンテニル)-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19) -トリエンの合成法

1) 1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジヒドロキシ-2 $\beta$ - (4-ペンテニル) コレスター-5, 7-ジエンの合成

【0065】アルゴン雰囲気下、THF 5mlにマグネシウム1.22mgを加えた後に、5-プロモ-1-ペンテン5.95 $\mu$ l及びヨウ素を少量加え、室温で2.5時間攪拌した。この反応混合物に1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ -エボキシ-3 $\beta$ -ヒドロキシ-5, 7-コレステジエン100mgのTHF (2ml) 溶液を加え、アルゴン雰囲気下2時間加熱還流。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1) で精製して、無色油状の標記化合物67.4mg (収率59%)を得た。

【0066】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.62 (3H, s), 0.87 (6H, d, J=6.6Hz), 0.94 (3H, d, J=6.3Hz), 1.00 (3H, s), 3.76 (1H, brs), 4.07-4.21 (1H, m), 4.85-5.01 (2H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 5.60-5.69 (1H, m), 5.70-5.95 (1H, m)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) : 3480 (br), 2970, 2880

UV $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) nm : 293, 282, 271

MS m/z : 468 (M<sup>+</sup>), 55 (100%)

【0067】1) 1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジヒドロキシ-2 $\beta$ - (4-ペンテニル)-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19) -トリエンの合成

【0068】1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジヒドロキシ-2 $\beta$ - (4-ペンテニル) コレスター-5, 7-ジエン20mgをエタノール200mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバーリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、110秒間光照射後、2.5時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル；酢酸エチル：n-

15

-ヘキサン=1:1)で精製して、標記化合物5.06 mg(収率25.3%)を得た。

【0069】<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 0.55 (3H, s), 0.87 (6H, d, J=6.6Hz), 0.92 (3H, d, J=5.8Hz), 4.04-4.13 (1H, m), 4.15 (1H, brs), 4.88-5.08 (3H, m), 5.37 (1H, s), 5.70-5.94 (1H, m), 6.03 (1H, d, J=11.0Hz), 6.35 (1H, d, J=11.0Hz)

IR(neat, cm<sup>-1</sup>): 3480, 2950, 2930, 2880

UVλ<sub>max</sub>(EtOH): 263 nm. λ<sub>max</sub> 229 nm

MS m/z: 468 (M<sup>+</sup>), 147 (100%)

【0070】

【実施例10】2β-(4-ベンテニル)-1α, 3β, 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

i) 2β-(4-ベンテニル)-1α, 3β, 25-ト  
リヒドロキシコレスター-5, 7-ジエンの合成

【0071】アルゴン雰囲気下、THF 5m1にマグネシウム146mgを加えた後に、5-ブロモ-1-ベンテン713μl及びヨウ素を少量加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物に、3β, 25-ジヒドロキシ-1α, 2α-エボキシ-5, 7-コレステラジエン100mgのTHF (5m1) 溶液を加え、アルゴン雰囲気下、2時間加熱還流。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル；ジクロロメタン:エタノール=20:1)で精製して、無色油状の標記化合物32.8mg(収率28%)を得た。

【0072】<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 0.62 (3H, s), 0.96 (3H, d, J=6.3Hz), 1.01 (3H, s), 1.22 (6H, s), 3.76 (1H, brs), 4.17-4.18 (1H, m), 4.92-5.08 (2H, m), 5.31-5.39 (1H, m), 5.65-5.72 (1H, m), 5.74-5.91 (1H, m)

IR(neat, cm<sup>-1</sup>): 3400 (br), 2940, 2870

UVλ<sub>max</sub>(EtOH) nm: 294, 281, 271

MS m/z: 485 (M<sup>+</sup>), 55 (100%)

【0073】ii) 2β-(4-ベンテニル)-1α, 3β, 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成

【0074】2β-(4-ベンテニル)-1α, 3β,

16

25-トリヒドロキシコレスター-5, 7-ジエン32.8mgをエタノール200m1に溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバーリングしながら、400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、150秒間光照射後、3時間加熱還流。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル；ジクロロメタン:エタノール=20:1)で精製して、標記化合物8.08mg(収率25%)を得た。

【0075】<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 0.55 (3H, s), 0.94 (3H, d, J=6.3Hz), 1.22 (6H, s), 4.01-4.10 (1H, m), 4.16 (1H, brs), 4.91-5.09 (3H, m), 5.37 (1H, s), 5.75-5.92 (1H, m), 6.03 (1H, d, J=11.2Hz), 6.34 (1H, d, J=11.2Hz)

IR(neat, cm<sup>-1</sup>): 3400 (br), 2950, 2980

UVλ<sub>max</sub>(EtOH): 263 nm. λ<sub>max</sub> 228 nm

MS m/z: 485 (M<sup>+</sup>), 133 (100%)

【0076】

【実施例11】2β-ブチル-1α, 3β-ジヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19)-トリエンの合成法

i) 2β-ブチル-1α, 3β-ジヒドロキシコレスター-5, 7-ジエンの合成

【0077】アルゴン雰囲気下、-70℃に冷却したTHF 5m1にノルマルブチルリチウムのヘキサン溶液(1.61mol/1)808μlを加え、同温度でしばらく攪拌後、この溶液に1α, 2α-エボキシ-3β-ヒドロキシ-5, 7-コレステラジエン100mgのTHF (10m1) 溶液を-70℃で加えた。次いで、3

ふつ化ホウ素ジエチルエーテル57.5μlを加え、-70℃で20分攪拌した。さらに氷冷下30分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル；ジクロロメタン:エタノール=35:1)で精製して、無色油状の標記化合物14mg(収率12%)を得た。

【0078】<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 0.62 (3H, s), 0.87 (6H, d, J=6.6Hz), 0.90-0.95 (6H, m), 1.02 (3H, s), 3.78 (1H, brs), 4.13-4.27 (1H, m), 5.32-5.40 (1H, m), 5.62-5.71 (1H, m)

IR(neat, cm<sup>-1</sup>): 3400 (br), 2950, 2930, 2870

17

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) nm: 294, 282, 271

MS m/z: 456 (M<sup>+</sup>), 55 (100%)

【0079】 1) 2 $\beta$ -ブチル-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19), トリエンの合成

【0080】 2 $\beta$ -ブチル-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジヒドロキコレスター-5, 7-ジエン 1.4 mg をエタノール 200 m<sup>l</sup> に溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバーリングしながら、400W 高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、80秒間光照射後次いで40秒間光照射し、3時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル；ジクロロメタン:エタノール=40:1) で精製して、標記化合物 1.52 mg (収率 11%) を得た。

【0081】 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.55 (3H s), 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.91-0.98 (6H m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.17 (1H, br s), 5.02 (1H, s), 5.37 (1H, s), 6.03 (1H, d, J=11.5 Hz), 6.34 (1H, d, J=11.5 Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3400 (br), 2960, 2930, 2870

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH): 263 nm.  $\lambda_{\text{min}}$  228 nm

MS m/z: 456 (M<sup>+</sup>), 57 (100%)

【0082】

【実施例 12】 2 $\beta$ -ブチル-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19) -トリエンの合成法

1) 2 $\beta$ -ブチル-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-トリヒドロキコレスター-5, 7-ジエンの合成

【0083】 アルゴン雰囲気下、-70°C に冷却した THF 5m<sup>l</sup> にノルマルブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.61 mol/1) 1.94 m<sup>l</sup> を加え、同温度でしばらく攪拌後、この溶液に 3 $\beta$ , 25-ジヒドロキシ-1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ -エポキシ-5, 7-コレステジエン 10.0 mg の THF (5m<sup>l</sup>) 溶液を -70°C で加えた。次いで、3 ふつ化ホウ素ジエチルエーテル 5.2  $\mu$ l を加え、-70°C で 30 分攪拌した。さらに氷冷下 30 分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル；ジクロロメタン:エタノール=1:1) で粗精製後、再度分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル；酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1) で精製後して、無色油状の標記化合物 9.5 mg (収率 8%) を得た。

18

【0084】 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.63 (3H, s), 0.89-0.98 (6H, m), 1.02 (3H, s), 1.22 (6H, s), 3.78 (1H, br s), 4.11-4.16 (1H, m), 5.32-5.31 (1H, m), 5.65-5.74 (1H, m)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3400 (br), 2970, 2890

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) nm: 294, 282, 271

10

MS m/z: 472 (M<sup>+</sup>), 59 (100%)

【0085】 1) 2 $\beta$ -ブチル-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-トリヒドロキシ-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19) -トリエンの合成

【0086】 2 $\beta$ -ブチル-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-トリヒドロキコレスター-5, 7-ジエン 9.5 mg をエタノール 200 m<sup>l</sup> に溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバーリングしながら、400W 高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、80秒間光照射後、3時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル；酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1) で精製して、標記化合物 1.36 mg (収率 14%) を得た。

【0087】 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.55 (3H, s), 0.92 (3H, t, J=6.8 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.22 (6H, s), 4.01-4.10 (1H, m), 4.15 (1H, br s), 5.02 (1H, s), 5.38 (1H, s), 6.04 (1H, d, J=10.9 Hz), 6.35 (1H, d, J=10.9 Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3400 (br), 2930, 2880

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH): 264 nm.  $\lambda_{\text{min}}$  228 nm

MS m/z: 472 (M<sup>+</sup>), 55 (100%)

【0088】

【実施例 13】 1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , ジヒドロキシ-2 $\beta$ -ベンチル-9, 10-セココレスター-5, 7, 10 (19) -トリエンの合成法

1) 1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジヒドロキシ-2 $\beta$ -ベンチルコレスター-5, 7-ジエンの合成

【0089】 アルゴン雰囲気下、THF 5m<sup>l</sup> にマグネシウム 1.27 mg 及びヨウ素を少量加え、ヨウ素の色が消えるまで攪拌後、1-ブロモベンタン 6.74  $\mu$ l を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物に 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ -エポキシ-5 $\alpha$ , 8 $\alpha$ - (3, 5-ジオキソ-4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリジノ)-6-コレステン-3 $\beta$ -オール 1.00 mg の THF (5m<sup>l</sup>) 溶液を加え、2 時間加熱還流。反応混合物に飽和塩

50

溶液を加え、2 時間加熱還流。反応混合物に飽和塩

19

化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；ジクロロメタン：エタノール=20:1）で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=1:2）で精製して、無色油状の標記化合物 18.8 mg (収率 23%)を得た。

【0090】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.62 (3H, s), 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.01 (3H, s), 3.77 (1H, br s), 4.10-4.22 (1H, m), 5.32-5.40 (1H, m), 5.67 (1H, br d, J=5.6 Hz) IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3400 (br), 2960, 2940, 2880 UVλ<sub>max</sub> (EtOH) nm: 292, 282, 271 MS m/z: 470 (M<sup>+</sup>), 55 (100%)

【0091】ii) 1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-ベンチル-9, 10-セココレスター-5, 7, 10(19)-トリエンの合成

【0092】1α, 3β-ジヒドロキシ-2β-ベンチルコレスター-5, 7-ジエン 18.8 mg をエタノール 200 ml に溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバーリングしながら、400 W 高圧水銀灯-バーナーを用い、110 秒間光照射後、3 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=1:3）で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル：n-ヘキサン=1:3）で精製して、標記化合物 3.38 mg (収率 18%)を得た。

【0093】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.55

20

(3H, s), 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.92 (3H, d, J=6.0 Hz), 4.01-4.10 (1H, m), 4.15 (1H, br s), 5.02 (1H, s), 5.37 (1H, s), 6.03 (1H, d, J=11.1 Hz), 6.34 (1H, d, J=11.1 Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3400 (br), 2960, 2940, 2880 UVλ<sub>max</sub> (EtOH): 264 nm. λ<sub>max</sub> 228 nm

MS m/z: 470 (M<sup>+</sup>), 133 (100%)

【0094】

【参考例】

卵巣摘出ラットの骨塩量減少抑制効果

日本チャールズ・リバー社製のSD系雌性ラット（8カ月齢）にエーテル麻酔下卵巣摘除術（OVX）を施し、傷がほぼ回復した術後2週目より実施例2の化合物を 0.1 μg/kg の投与量にて週2回、3カ月間経口投与を行った。薬剤は、日清製油社製の食用油脂（O. D. O.）に溶解して用いた。他に、無処置群（OVXしないでO. D. O.を投与する群）とOVX群（OVX後O. D. O.のみを投与する群）を作製した。

【0095】骨密度は、投与開始後1カ月毎に、ラットをフェノバルビタール麻酔下、仰向けに固定して、第2腰椎から第5腰椎までの平均骨密度を、アロカ社製二重X線骨塩量測定装置DCS-600を用いて測定した。薬物投与群および無処置群、OVX群の骨密度の変化を図1に示した。

【0096】

【図1】明らかに実施例2の化合物は、骨塩量の減少を抑制した。

【図面の簡単な説明】

【図1】薬物投与群および無処置群、OVX群の骨密度の変化を示す。

【図1】

